



(12) Wirtschaftspatent

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 258 817 A1

4(51) C 07 D 513/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 299 312 6	(22)	19.01.87	(44)	03.08.88
(71)	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsplatz 10, Halle, 4020, DD				
(72)	Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Henkel, Lutz, Dipl.-Pharmazeut; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Petzold, Brigitte, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4,5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepinderivaten				

(55) Pharmazie, Synthese, Substitution, Wirkstoffforschung, Pyrrol, Pyrimidin, Thiazepin, Pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepin, Aminoalkane, Carbonsäureester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von

2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepinen der allgemeinen Formel I, worin $R^2, R^3 = H$, heteroalkylen, alkyl, aryl bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar und sind zugleich Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 5-(Alkoxycarbonylalkylthio)-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrolen der allgemeinen Formel IV, worin $R^1 = \text{alkyl}$ bedeutet, 2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepine der allgemeinen Formel I darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch schrittweise Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit α -Halogenacylhalogeniden und anschließend mit Aminen zu den Zwischenprodukten der allgemeinen Formeln II bzw. III, worin R^1, R^2 und R^3 obige Bedeutung besitzen, und letztere werden nach Reinigung durch Umkristallisieren unter basischen Bedingungen cyclisiert, wobei sowohl der Pyrimidin- als auch der 1,4-Thiazepinring gebildet und die Verbindungen der Formel I erhalten werden.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepinderivaten der allgemeinen Formel I, worin $R^2, R^3 = H$, heteroalkylen, alkyl, aryl bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß 5-(Alkoxy-carbonylalkylthio)-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrole der allgemeinen Formel IV, worin $R^1 = \text{alkyl}$ bedeutet, mit α -Halogenacylhalogeniden in einem organischen Lösungsmittel zu 5-(Alkoxy-carbonylalkylthio)-2-(α -halogenacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrolen der allgemeinen Formel II, worin $R^1 = \text{alkyl}$ bedeutet, umgesetzt werden, die anschließend in einer Reaktion mit Aminen in einem organischen Lösungsmittel zu 5-(Alkoxy-carbonylalkylthio)-2-(α -aminoacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrolen der allgemeinen Formel III, worin $R^1 = \text{alkyl}$, $R^2, R^3 = H$, heteroalkylen, alkyl, aryl bedeuten, reagieren, die nach Reinigung durch Umkristallisieren in einer letzten Stufe unter basischen Bedingungen cyclisiert werden, wobei sowohl der Pyrimidin- als auch der 1,4-Thiazepinring gebildet werden und die Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepinderivaten der allgemeinen Formel I, worin $R^2, R^3 = H$, heteroalkylen, alkyl, aryl bedeuten. Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Damit werden erstmals Derivate des Pyrimido [4',5'-5,4]-pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepins mit 2-Aminoalkylgruppierung dargestellt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht bekannte 2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepine der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-(Aminoalkyl)-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepinen der allgemeinen Formel I, worin $R^2, R^3 = H$, heteroalkylen, alkyl, aryl bedeuten. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 5-(Alkoxy-carbonylalkylthio)-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrole der allgemeinen Formel IV, worin $R^1 = \text{alkyl}$ bedeutet, mit α -Halogenacylhalogenide in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Die hierbei entstehenden 5-(Alkoxy-carbonylalkylthio)-2-(α -halogenacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrole der allgemeinen Formel II, worin $R^1 = \text{alkyl}$ bedeutet, werden mit Aminen in einem organischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht. Die gebildeten 5-(Alkoxy-carbonylalkylthio)-2-(α -aminoacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1 H-pyrrole der allgemeinen Formel III, worin $R^1 = \text{alkyl}$, $R^2, R^3 = H$, heteroalkylen, alkyl, aryl bedeuten,

werden unter basischen Bedingungen cyclisiert, wobei sowohl der Pyrimidin- als auch der 1,4-Thiazepinring entstehen und die Verbindungen der Formel I erhalten werden.
Die Aufarbeitung der Zwischen- und Endprodukte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen erklärt werden.

Beispiel 1

Darstellung von 3,4-Dicarbamoyl-2-chloracetyl-amino-5-ethoxycarbonylmethylthio-1H-pyrrrol

$C_{12}H_{12}ClN_4O_5S$ (362,79)

0,01 mol 2-Amino-3,4-dicarbamoyl-5-ethoxycarbonyl-methylthio-1H-pyrrrol wird in 25 ml DMF gelöst. Zu dieser Lösung wird 0,01 mol Chloracetylchlorid zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man auf Wasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird aus n-Propanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 199–201 °C

Ausbeute: 86%

Beispiel 2

Darstellung von 3,4-Dicarbamoyl-5-(ethoxycarbonyl-methylthio)-2-(morpholinoacetyl-amino)-1H-pyrrrol

$C_{19}H_{23}N_5O_5S$ (413,45)

Zu 0,01 mol 3,4-Dicarbamoyl-2-chloracetyl-amino-5-ethoxycarbonylmethylthio-1H-pyrrrol werden in 20 ml Dimethylformamid 0,02 mol Morpholin zugesetzt. Danach wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten gießt man den Reaktionsansatz auf Wasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird aus n-Propanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 248–251 °C

Ausbeute: 73%

In analoger Weise werden die in Tabelle 1 zusammengefaßten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 1:

Verbindungen gemäß Formel III

Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅
2	C ₂ H ₅	H	o-CH ₃ OC ₆ H ₄
3	C ₂ H ₅	H	o,m-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃
4	C ₂ H ₅	H	m-ClC ₆ H ₄
5	C ₂ H ₅	H	p-COOHC ₆ H ₄

Nr.	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
1	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	413,46	82	196–198
2	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	449,49	79	147–150
3	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₅ S	447,51	85	201–203
4	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₅ S	453,90	75	202–204
5	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₇ S	463,47	52	147–149

In analoger Weise wurde weiterhin folgende Verbindung dargestellt:

3,4-Dicarbamoyl-5-ethoxycarbonylmethylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinoacetyl-amino)-1H-pyrrrol

$C_{27}H_{29}N_5O_5S$ (459,52)

Schmelzpunkt: 174–175 °C

Ausbeute: 79%

Beispiel 3

Darstellung von 2-Morpholinomethyl-4,5,6,7,8,10-hexahydro-3H-pyrimido[4',5':8,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]thiazepin-4,5,7-trion

$C_{14}H_{15}N_5O_4S$ (349,37)

0,01 mol 3,4-Dicarbamoyl-5-(ethoxycarbonylmethylthio)-2-(morpholinoacetyl-amino)-1H-pyrrrol wird in 25 ml Natronlauge (4 mol/l) gelöst und 2 Minuten zum Kochen gebracht. Nach Erkalten der Lösung wird mit HCl (2 mol/l) neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt.

Schmelzpunkt: 203–203 °C

Ausbeute: 72%

In analoger Weise werden die in Tabelle 2 zusammengefaßten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 2:

Verbindungen gemäß Formel I

Nr.	R ²	R ³
1	H	C ₆ H ₅
2	H	o-CH ₃ OCC ₆ H ₄
3	H	o,m-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃
4	H	m-ClC ₆ H ₄
5	H	p-HOCC ₆ H ₄

Nr.	Summen- formel	Mol- masse	Ausbeute (%)	Schmelz- punkt (°C)
1	$C_{18}H_{13}N_5O_3S$	355,37	69	> 360
2	$C_{17}H_{15}N_5O_4S$	386,40	73	> 380
3	$C_{18}H_{17}N_5O_3S$	383,43	74	> 360
4	$C_{18}H_{12}ClN_5O_3S$	389,81	70	> 380
5	$C_{17}H_{13}N_5O_4S$	399,38	65	> 360

In analoger Weise wurde weiterhin folgende Verbindung gemäß Formel I dargestellt:

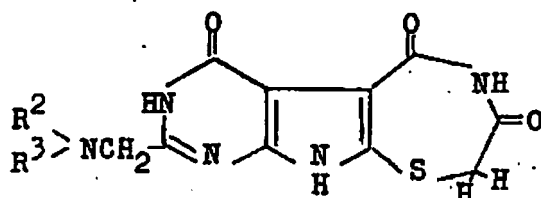
2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinomethyl)-4,5,6,7,8,10-hexahydro-3H-pyrimido[4',5'-5,4]pyrrolo[3,2-f][1,4]-thiazepin-4,5,7-trion

$C_{18}H_{17}N_5O_3S$ (395,44)

Schmelzpunkt: 250-252°C

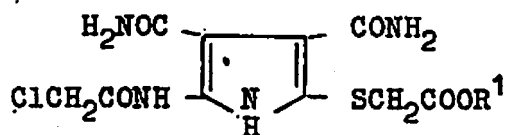
Ausbeute: 72%

Formelblatt



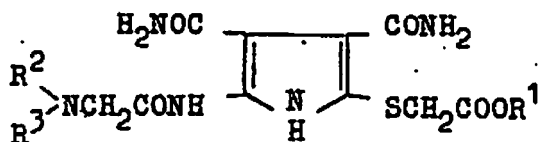
Formel I

$R^2, R^3 = H, \text{hetero-alkylen, alkyl, aryl}$



Formel II

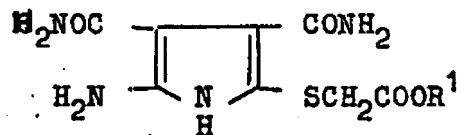
$R^1 = \text{alkyl}$



Formel III

$R^1 = \text{alkyl}$

$R^2, R^3 = H, \text{heteroalkylen, alkyl, aryl}$



Formel IV

$R^1 = \text{alkyl}$